Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen

Der Einfluß des Histidin-Decarboxylase-Hemmstoffs Brocresine (NSD-1055) auf die Magensäure-Sekretion der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Becker
aus Stuttgart

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0073

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen

Der Einfluß des Histidin-Decarboxylase-Hemmstoffs Brocresine (NSD-1055) auf die Magensäure-Sekretion der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Michael Becker
aus Stuttgart

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.J. Knüttgen

1. Berichterstatter: Dozent Dr. K.-Fr. Sewing
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Uehleke

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	
1. Vorkommen von Histamin im Rattenmagen	1
2. Möglichkeiten der Beeinflussung des Histaminstoffwechsels und deren Einfluß auf die HCl-Sekretion	1
3. Fragestellung	2
Methodik	
1. Allgemeine Versuchsanordnung	3
2. Präparationstechnik	3
3. Auswertung der Versuchsergebnisse	4
4. Substanzen und Dosierungen	5
Ergebnisse	
1. Wirkung der verschiedenen Applikationsarten von Brocresine auf die HCl-Sekretion stimuliert durch:	
a. Tetragastrin	6
b. Histamin	6
c. Bethanechol	6
2. Wirkung von Brocresine auf die Basalsekretion	6
Diskussion	
1. Vergleich mit den Befunden anderer Autoren	8
2. Wirkung von Tetragastrin auf die Histaminspeicher des Magens	9
3. Einfluß von Brocresine auf den Histamingehalt der Magenschleimhaut	10
4. Toxizität von Brocresine	10
5. Stoffwechsel von exogenem Histamin	10
6. Hemmung der Histidindecarboxylase- und der Diaminoxidase-Aktivität durch Brocresine	11
7. Mechanismus der Wirkung von Brocresine	11

8. Einfluß cholinerger Reize auf den Histamingehalt und die HCl-Sekretion des Magens 12

9. Schlußfolgerungen 13

Zusammenfassung 14

Literaturverzeichnis 15

Einleitung

Nach Ansicht verschiedener Autoren (CODE, 1965; LEVINE, 1965; LORENZ und PFLEGER, 1968) ist für alle physiologischen (Vagusreiz, Gastrin) und pharmakologischen (Reserpin, Insulin etc.) Stimulantien der Säuresekretion des Magens Histamin der letzte entscheidende Chemostimulator. Diese Annahme beruht im wesentlichen auf folgenden Kenntnissen:

Histamin kommt reichlich im Magen vor und wird dort in der Mukosa hauptsächlich in zwei Systemen gebildet und gespeichert:

a) In den Mastzellen. Dieses Histamin hat eine geringe Umsatzrate und kann u.a. durch die Substanz 48/80 freigesetzt werden. Exogenes Histamin wird nicht in ihnen gespeichert (JOHNSON et al., 1966).

b) Im System der als enterochromaffinähnlich bezeichneten Zellen, die über das ganze Drüsensystem der Mukosa verteilt sind. Diese Fraktion ist gegenüber Substanz 48/80 resistent (JOHNSON et al., 1966; HAKANSON et al., 1967). Sie kann jedoch durch cholinerge Reize und Gastrin freigesetzt werden (STUBRIN et al., 1965). Da sie eine wesentlich größere Umsatzrate als das Mastzellhistamin hat und in großer Konzentration vorliegt, wird dieser Speicher als Quelle des Histamins angesehen, das bei der HCl-Sekretion des Magens die Rolle eines letzten Verbindungsgliedes spielen soll.

Eingriffe in den Histaminstoffwechsel führen zu Veränderungen der HCl-Sekretion:

Nach KOBAYASHI and IVY (1959) wird Histamin im Rattenmagen zu 88 % durch die Diaminoxidase (DAO) oxidativ zum Imidazolacetaldehyd desaminiert. Zusätzliche Zufuhr von Diaminoxidase zu der physiologischerweise bereits vorhandenen, hemmt die HCl-Sekretion (HAVERBACK et al., 1965). Substanzen, die die DAO hemmen, wie z.B. Aminoguanidin, steigern sowohl die Wirkung des Gastrins als auch des Histamins auf die Säuresekretion des Rattenmagens (KAHLSON et al., 1964; AMURE and GINSBURG, 1964).

Die Biosynthese von Histamin erfolgt durch enzymatische Decarboxylierung von Histidin (SCHAYER, 1952; KAHLSON et al., 1963). Dafür werden zwei Enzyme verantwortlich gemacht:

a) Eine unspezifische Decarboxylase von aromatischen L-Aminosäuren (E.C.4.1.1.26) mit relativ geringer Affinität zu Histidin. Die Aktivität dieses Enzyms im säuresezernierenden Teil des Magens ist sehr gering.

b) Eine spezifische Histidin-Decarboxylase (HDC) (E.C.4.1.1.22) (SHEPHERD and MACKAY, 1967) mit hoher Aktivität im säuresezernierenden Teil des Magens. Die Aktivität des Enzyms kann z.B. durch Gastrin gesteigert werden (KAHLSON et al., 1964). Andererseits senken Gastrin und andere HCl-Stimulatoren den Histamingehalt der Magenmukosa (STUBRIN et al., 1965; KAHLSON et al., 1964). Daraus schlossen KAHLSON et al. (1964) auf einen negativen Rückkopplungsmechanismus zwischen Histaminkonzentration und Aktivität der Histidindecarboxylase, d.h., daß bei abnehmendem Histamingehalt die Histidindecarboxylase-Aktivität gesteigert wird.

Unter der letztlich noch unbewiesenen Annahme, daß Histamin bei der HCl-Sekretion des Magens der letzte entscheidende Überträger ist, ist zu erwarten, daß bei einer Hemmung der Histaminbiosynthese alle Substanzen, die die Magensäuresekretion stimulieren, mit Ausnahme von Histamin, in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt sind.

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob der Histidindecarboxylase-Hemmstoff Brocresine (NSD-1055) (4-bromo-3-hydroxybenzyloxyamin-dihydrogenphosphat) bei oraler, intraperitonealer oder intravenöser Verabreichung die durch Tetragastrin (Try-Met-Asp-Phe-NH_2), Histamin und Bethanechol stimulierte HCl-Sekretion bei Ratten beeinflußt.

Methode

Als Versuchstiere dienten urethannarkotisierte (1,25 g/kg i.p.) männliche Ratten (FW 49 Biberach, institutseigene Zucht, Gewicht: 300-400 g). Die Tiere wurden 24 Stunden vor Versuchsbeginn in Einzelkäfigen nüchtern gehalten, Wasser wurde ad libitum gewährt. Die Versuche wurden in drei großen Gruppen in randomisierter Reihenfolge (WINNE, 1968) durchgeführt: Bei der ersten diente Tetragastrin (14,4 ug/kg/15 min i.v.), bei der zweiten Bethanechol (56 ug/kg/15 min i.v.) und bei der dritten Histamin (1280 ug/kg/15 min i.v.) als Reiz für die HCl-Sekretion. Die angegebenen Dosen liegen etwa im mittleren Bereich der Dosis-Wirkungs-Kurven. Jede dieser drei Versuchsgruppen wurde in drei Untergruppen zu je 6 Tieren unterteilt, bei denen die Tiere 100 mg/kg Brocresine a) oral, b) intraperitoneal, c) intravenös bekamen. a und b erhielten Brocresine 4 Stunden vor Versuchsbeginn (LEVINE et al., 1965) jeweils eine Gruppe von ebenfalls 6 Tieren, die 0,9% NaCl in entsprechender Menge und Verabreichung bekamen, diente als Kontrolle. Bei c wurde auf eine eigene Kontrollgruppe verzichtet, da hier die Wirkung der einzelnen Stimuli vor und nach der Brocresine-Injektion verglichen wurde.
Im Anschluß an diese Versuche wurde bei einer Gruppe von 6 Tieren die Wirkung einer intraperitonealen Injektion von 100 mg/kg Brocresine 1 Stunde vor Versuchsbeginn auf die durch Tetragastrin stimulierte HCl-Sekretion im Vergleich zu einer entsprechenden Kontrollgruppe untersucht (THAYER and MARTIN, 1967). Außerdem wurden 3 Tieren 100 mg/kg/15 min Brocresine i.v. infundiert, um dessen Einfluß auf die Basalsekretion zu untersuchen.

Die Bestimmung der HCl-Sekretion erfolgte nach der von LAI (1964) angegebenen Methode:
Um die Atemwege freizuhalten, wurden die Tiere tracheotomiert. Durch die Mundhöhle wurde ein weicher PVC-Schlauch bis zur Cardia des Magens vorgeschoben und im Halsabschnitt durch eine Ligatur befestigt. Durch eine Duodenostomie ungefähr 1 cm distal des Pylorus wurde eine Kanüle in den Pylorus

eingeführt, die ungefähr 0,5 cm distal von diesem unter Schonung der Gefäße ebenfalls durch eine Ligatur befestigt wurde. Der Magen wurde unter Ausschaltung des Rumens (man bringt diesen Teil durch einen Wattebausch zum Kollabieren) über eine Pumpe konstant mit 0,7 ml/min 0,9% NaCl-Lösung von 37°C perfundiert. Für die Infusion der Substanzen wurde die V. jugularis kanüliert. Nach jeder Infusion wurde die Kanüle mit 0,2 ml 0,9% NaCl-Lösung saubergespült. Das Perfusat wurde in 10-min-Portionen gesammelt und mit Bromthymolblau als Indikator gegen 0,01 N NaOH titriert.
Folgender Versuchsgang wurde in den Gruppen mit oraler und i.p. Vorbehandlung mit Brocresine eingehalten:
Nach Beendigung der etwa 30 min dauernden Präparation wurde 30 min lang die Basalsekretion bestimmt. Darauf erfolgte die erste Infusion eines der Stimulantien. 70 min nach Beginn der ersten Infusion, innerhalb derer wieder die Basalsekretion erreicht wurde, wurde der Stimulus erneut infundiert; auch hier wurde der Sekretionsverlauf über 70 min verfolgt.
Der Versuchsablauf bei i.v. Gabe von Brocresine war folgender:
60 min nach der Infusion des zweiten Stimulus wurden 100 mg/kg Brocresine in einer Konzentration von 50 mg/ml 0,9% NaCl-Lösung langsam in die Venenkanüle injiziert. Nach weiteren 30-40 min, je nachdem, wann eine Basalsekretion wieder erreicht wurde, erfolgte eine dritte Infusion des Stimulans.

Auswertung der Versuchsergebnisse

Da erfahrungsgemäß die erste Infusion der Stimulantien keine auswertbaren Ergebnisse liefert, wurde bei den Gruppen der oral und i.p. vorbehandelten Tiere nur die Sekretionsmenge der zweiten Infusion verwendet. Bei den Versuchen mit i.v. Verabreichung von Brocresine wurde die Wirkung der zweiten mit der dritten Infusion verglichen.
Nach LAI (1964) errechnet sich die mittlere HCl-Sekretion /10 min folgendermaßen:

Die mittlere Basalsekretion wird von der Gesamtsekretion abgezogen und durch die Anzahl der 10-min Portionen dividiert, in denen eine über die Basalsekretion hinausgehende Sekretion erfolgte, so daß sich die erzielte HCl-Sekretion in uÄq/10 min angeben läßt. In unseren Versuchen erwies sich diese Berechnungsart als nicht zweckmäßig, da die Sekretionsdauer variierte. Länger andauernder, aber mit kleinerem Sekretionsmaximum verbundener Sekretionsablauf wäre in der Berechnung nach LAI gegenüber dem kürzeren mit größerem Sekretionsmaximum im Nachteil. Deshalb wurde die gesamte als Folge einer Infusion erzielte Sekretionsmenge nach Abzug der mittleren Basalsekretion ausgewertet.
Die Versuche der oral und i.p. vorbehandelten Tiere wurde mit Hilfe des t-Tests für Gruppen, die, bei denen Brocresine i.v. gegeben wurde, mit dem t-Test für Paare ausgewertet.

Verwendete Substanzen

Brocresine (NSD-1055, 4-bromo-3-hydroxybenzyloxyamin-dihydrogenphosphat)
Firma: Lederle Cyanamid International (Pearl River) und Smith & Nephew Research Ltd (Harlow)

Brocresine wurde unmittelbar vor der Injektion in 0,9% NaCl gelöst.

Tetragastrin (Try-Met-Asp-Phe-NH_2)
Firma: Dr. Karl Thomae GmbH (Biberach)

Bethanechol-Chlorid
Firma: Schuchardt (München)

Histamin-dihydrochlorid
Firma: Deutsche Hoffmann-La Roche AG (Grenzach)

Die Gewichtsangaben beziehen sich auf die Basen der Substanzen.

Ergebnisse

Der Einfluß der verschiedenen Applikationsarten von Brocresine auf die durch Tetragastrin, Histamin und Bethanechol stimulierte HCl-Sekretion und deren statistische Auswertung ist in der Tab. I zusammengestellt. Daraus ergibt sich, daß die durch Tetragastrin stimulierte HCl-Sekretion nur durch i.v. Injektion von Brocresine signifikant um 22,4 % vermindert wurde.
Dagegen wurde die Histamin-stimulierte HCL-Sekretion durch i.p. Injektion von Brocresine um 137,5 % und durch i.v. Injektion um 60,3 % signifikant gesteigert. Der sekretionssteigernde Effekt der oralen Brocresine-Verabreichung auf die Tetragastrin und Histamin-stimulierte HCl-Sekretion und der i.p. Injektion auf die Tetragastrin-stimulierte HCl-Sekretion erwies sich als statistisch nicht signifikant. Auf die Bethanechol-stimulierte HCl-Sekretion hatte Brocresine in keiner der verwendeten Verabreichungsarten einen signifikanten Einfluß.

Wirkung von Brocresine auf die Basalsekretion

Bei den 3 Tieren, denen 100 mg/kg Brocresine über 15 min infundiert wurden, stieg die Basalsekretion um 3,7 uÄq an. Dieser Effekt dauerte 20-40 min und erreichte dann wieder den Ausgangswert. Auch bei der intravenösen Gabe von Brocresine im Rahmen der Tetragastrin- und der Bethanechol-Versuchsreihe stieg die Basalsekretion prompt auf Brocresine an. Diese Steigerung der Sekretion dauerte ebenfalls 20-40 min und betrug in der Tetragastrin-Versuchsreihe 2,2 uÄq, in der Bethanechol-Versuchsreihe 5,0 uÄq. Bei den Histaminversuchen wurde diese Wirkung nicht beobachtet.
Daß die Steigerung der Basalsekretion nicht auf das injizierte Volumen zurückzuführen war, konnte durch Injektion desselben Volumens 0,9% NaCl-Lösung am Schluß des Versuches gezeigt werden.

Stimulus	Art der Verabreichung von Brocresine	Zeit zwischen Vorbehandlung und Experiment	Gesamtmenge der sezernierten Säure (µ Äq) Vorbehandlung mit		Differenz (%)	p
			0.9 % NaCl	Brocresine		
Tetragastrin	oral	4 Std.	14.3 ± 4.1	19.3 ± 3.2	+ 34.9	$0.3 < p < 0.4$
	i.p.	4 Std.	16.5 ± 3.0	23.5 ± 5.9	+ 42.4	$0.3 < p < 0.4$
	i.p.	1 Std.	12.2 ± 1.7	14.7 ± 2.3	+ 20.5	$0.3 < p < 0.4$
	i.v.	30 - 40 min	18.3 ± 2.8	14.2 ± 2.5	- 22.4	< 0.005
Histamin	oral	4 Std.	41.5 ± 7.7	56.6 ± 4.5	+ 36.4	$0.1 < p < 0.2$
	i.p.	4 Std.	25.6 ± 5.3	60.8 ± 9.1	+ 137.5	< 0.01
	i.v.	30 - 40 min	21.1 ± 3.0	33.8 ± 5.0	+ 60.3	< 0.025
Bethanechol	oral	4 Std.	21.4 ± 3.1	20.2 ± 3.2	- 5.6	$0.7 < p < 0.8$
	i.p.	4 Std.	22.3 ± 4.0	19.6 ± 5.6	- 12.1	$0.6 < p < 0.7$
	i.v.	30 - 40 min	32.1 ± 5.0	34.1 ± 4.4	+ 6.2	$0.2 < p < 0.3$

Tabelle I : Die Wirkung verschiedener Verabreichungsarten von 100 mg/kg Brocresine auf die durch Tetragastrin, Histamin und Bethanechol stimulierte HCl-Sekretion des Rattenmagens (Einzelheiten s. Text)

Diskussion

Tetragastrin, Histamin und Bethanechol waren wirksame Stimulantien der HCl-Sekretion in der von LAI (1964) beschriebenen Versuchsanordnung.
Die vorliegenden Experimente zeigen, daß Brocresine unter den genannten Versuchsbedingungen weder die stimulierte noch die unstimulierte HCl-Sekretion wirksam hemmte. Signifikant um 22,4 % gehemmt wurde nur die Tetragastrin-stimulierte HCl-Sekretion durch i.v. Gabe von Brocresine. Im Gegensatz dazu wurde die Histamin-stimulierte HCl-Sekretion durch i.p. und i.v., nicht aber durch orale Verabreichung von Brocresine signifikant gesteigert. Die Bethanechol-stimulierte HCl-Sekretion wurde durch Brocresine nicht signifikant beeinflußt.
Die Basalsekretion stieg nach Brocresine vorübergehend an.

Die fehlende Hemmwirkung von Brocresine steht im Widerspruch zu Untersuchungen von LEVINE (1965) und THAYER and MARTIN (1967). LEVINE beschreibt an der Shay-Ratte (modifiziert nach KIM and SHORE, 1963) eine signifikante Hemmung der Basalsekretion, sowie der durch Reserpin, Bethanechol, Insulin und Gastrin-stimulierten HCl-Sekretion durch 150 mg/kg Brocresine 3 Stunden vor Versuch i.p. gegeben. Auf die Histamin-Stimulierung hatte die Substanz keinen Einfluß. Am gleichen Präparat wurde auch in den Versuchen von THAYER and MARTIN (1967) mit der gleichen Dosis Brocresine, zur gleichen Zeit gegeben, Volumen und Gesamtacidität der Gastrin- und Pentagastrin-stimulierten Magensekretion deutlich vermindert. Die Hemmwirkung war noch stärker, wenn Brocresine 1 Stunde vor Versuchsbeginn gegeben wurde. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen ist jedoch, daß die Bethanechol-stimulierte HCl-Sekretion keine Hemmung durch Brocresine erfuhr. Ebensowenig konnte bei THAYER and MARTIN (1967) die Insulin-stimulierte Magensekretion, selbst unter Verdoppelung der Brocresine-Dosis, gehemmt werden.
Diese Unterschiede der Befunde können ihre Ursache in den unterschiedlichen Versuchsanordnungen haben: Sowohl die

Versuche von THAYER and MARTIN (1967) wie die von LEVINE (1965) wurden an der Shay-Ratte durchgeführt. Die von uns gewählte Lai-Ratte hat einige Vorteile:

1. Der zeitliche Verlauf der Sekretion wird erfaßt, was besonders bei flüchtigen Effekten eine Rolle spielt.
2. Es kommen Hemm-Mechanismen z.B. durch Akkumulation von Säure im Antrum des Magens nicht zur Geltung.

FLETCHER et al. (1969) untersuchten die Wirkung von Brocresine an Hunden mit innervierten (PAWLOW) und denervierten (HEIDENHAIN) Magentaschen auf die durch Histamin, Gastrin, Pentagastrin und durch Fütterung stimulierte HCl-Sekretion. Brocresine wurde oral (160 mg/kg), i.v. und subkutan (75 mg/kg) verabreicht, oral auch in einer Tagesdosis von 75 mg/kg über Wochen. In keiner dieser Versuchsreihen zeigte sich eine Hemmung der HCl-Sekretion durch Brocresine.
Tetragastrin wurde von TRACY and GREGORY (1964) als aktives Zentrum des Heptadekapeptidamids Gastrin I mit all dessen physiologischen Wirkungen beschrieben. Die fehlende Hemmwirkung der oralen und intraperitonealen Gabe von Brocresine auf die Tetragastrin-stimulierte Sekretion in unseren Versuchen kann durch folgende Befunde erklärt werden:
Unter der Annahme, daß Brocresine in vivo überhaupt die Histidindecarboxylasen erreicht, könnte eine flüchtige Hemmwirkung bestanden haben, an die sich eine Phase des "overshoots" der Histaminbildung anschließt, sodaß erstere nicht zur Geltung käme (KAHLSON et al., 1963).
Die zweimalige Dosis von 14,4 ug/kg/15 min Tetragastrin könnte nicht ausgereicht haben, die vorhandenen Histaminspeicher so zu entleeren, daß nicht mehr genügend Histamin zur Verfügung stand. SEWING (1969) fand, daß Tetragastrin in vitro nur bei einer extrem hohen Dosis (20 ug/ml Inkubationsflüssigkeit) und nur bei einer Inkubationszeit von 120 min den Histamingehalt des Rattenmagens signifikant senkte. Ferner besteht die Möglichkeit, daß Brocresine die intrazelluläre Histaminbildungsstätte nicht erreicht:
JOHNSTON and KAHLSON (1967) untersuchten die Histaminaus-

scheidung im Urin bei weiblichen Ratten mit Hilfe einer nicht-isotopischen Methode und erreichten keinerlei Hemmwirkung durch Brocresine (100-200 mg/kg s.c. oder i.p.), während mit der Substanz eine 54 % Verminderung der Ausscheidung nachzuweisen war, wenn die Untersuchung mit einer Isotopenmethode durchgeführt wurde.

JOHNSON (1969) beobachtete ebenfalls, daß Brocresine (100 mg/kg 2 oder 12 Stunden vor der Untersuchung weiblichen Ratten i.p. injiziert) das endogene Histamin nicht zu reduzieren vermochte.
Wurde Brocresine den Tetragastrin-stimulierten Tieren i.v. injiziert, betrug die Zeitspanne zwischen der Injektion und der Tetragastrin-Stimulierung nur 30-40 min. Hierbei könnte ein flüchtiger Hemmeffekt wirksam geworden sein. Auch kann dreimaliges Stimulieren mit Tetragastrin die Histaminspeicher so entleert haben, daß eine zusätzliche Hemmung der Histidindecarboxylase durch Brocresine dazu führte, daß das endogene Histamin nicht mehr für eine entsprechende HCl-Sekretion ausreichte. KAHLSON et al. (1964) konnten jedoch zeigen, daß, selbst wenn der Histamingehalt der Magenmukosa durch Gabe von α-Methylhistidin auf 5 % der Norm gesenkt wurde, Gastrin in der Lage war, die HCl-Sekretion in normaler Höhe zu stimulieren.

Brocresine ist nach LEVINE et al. (1965) für Ratten ziemlich toxisch: 100 mg/kg alle 12 Stunden verabreicht, war für alle untersuchten Ratten am dritten Tage letal. Da eine Hemmung der HCl-Sekretion bei keiner der Versuchsgruppen auftrat, ist die Möglichkeit einer unspezifischen toxischen Wirkung von Brocresine auch in dieser Gruppe auszuschließen.

Exogenes Histamin wird in der Magenmukosa nicht in den Mastzellen gespeichert, sondern gelangt in das System der sog. "Nicht-Mastzellspeicher" (JOHNSON et al., 1966). Von dort soll es auf bisher unbekanntem Wege die Parietalzelle erreichen, um dann nach CODE (1965) folgenden Veränderungen zu unterliegen:

a) Enzymatischer Abbau
b) Bindung und Wiederverwendung in einem cyclischen Prozeß
c) Abtransport durch den Blutstrom und den Magensaft.

Nach KOBAYASHI and IVY (1959) wird Histamin im Rattenmagen zu 88 % durch die Diaminoxidase (Histaminase) oxidativ zum Imidazolacetaldehyd (⟶Imidazolessigsäure) desaminiert. Substanzen, die die Diaminoxidase hemmen, z.B. Aminoguanidin, erhöhen sowohl die Wirkung des Gastrins als auch des Histamins am Rattenmagen (KAHLSON et al., 1964; AMURE and GINSBURG, 1964). Nach MAUDSLEY and KOBAYASHI (1969) bewirkt eine einmalige i.p.-Injektion von 150 mg/kg Brocresine bei Ratten sowohl eine Hemmung der Histidindecarboxylase (HDC)- als auch der Diaminoxidase (DAO)-Aktivität. Danach beträgt 30 min nach Verabreichung von Brocresine die Hemmung der HDC 40 %, die der DAO 60 %. Brocresine konnte jedoch deutlich das durch Pentagastrin, Insulin oder Fütterung nüchterner Tiere hervorgerufene Ansteigen der HDC-Aktivität hemmen. Beide Enzyme erlangten wieder ihre normale Aktivität innerhalb weniger Stunden.

Da die HDC wie die DAO Pyridoxal-5-phosphat als Coenzym benötigen, kann die oben genannte Hemmwirkung von Brocresine auf beide Enzyme durch folgende Untersuchungen untermauert werden:
LEINWEBER (1968) untersuchte die Hemmwirkung von Brocresine und anderen Hydroxylaminen auf die HDC. Er konnte zeigen, daß der Hemmechanismus dieser Substanzgruppe kompetitiv in Bezug auf das Substrat Histidin ist. Diese Hemmung wurde der Konkurrenz der Oxyamino-Gruppe des Inhibitors und der Amino-Gruppe des Substrats um eine Carbonyl-Gruppe am Holoenzym zugeschrieben. Ferner zeigte sich eine Wechselwirkung zwischen den Hydroxylaminen und Pyridoxal-5-Phosphat, die zur Bildung von Oximen führt. Verschiedene solcher Oxime wurden hergestellt, und es ergab sich, daß sie wirksame kompetitive Inhibitoren des Coenzyms Pyridoxal-5-phosphat darstellen.

Auch ELLENBOGEN et al. (1969) fanden, daß Brocresine sowohl das Substrat als auch Pyridoxal-5-phosphat kompetitiv hemmt. AURES et al. (1969) gaben an, daß neben der HDC auch die DOPA- und Glutaminsäure-Decarboxylase durch Brocresine stark gehemmt wurden, und die Reaktion durch erhöhte Pyridoxal-5-phosphat Gabe reversibel gemacht werden konnte.
Eine Steigerung der Histaminwirkung durch Brocresine wurde bisher noch nicht beobachtet. Als Erklärung unserer Ergebnisse können die Befunde von MAUDSLEY and KOBAYASHI (1969) herangezogen werden, die eine starke Hemmung der DAO nach Brocresine in vivo fanden. Als weiterer Hinweis dafür kann aus unseren Ergebnissen die Steigerung der Basalsekretion durch Brocresine gewertet werden.
Die wesentlich geringere und nicht signifikante Steigerung der Histamin-stimulierten HCl-Sekretion nach oraler Gabe von Brocresine kann ein Anhaltspunkt dafür sein, daß die Substanz relativ schlecht im Magendarmtrakt resorbiert, bzw. dort oder in der Leber inaktiviert wird.

Unsere Ergebnisse der Bethanechol-stimulierten Versuchsreihe stimmen mit denen von THAYER and MARTIN (1967) überein (s.o.). Von vagaler Stimulation ist bekannt, daß sie über den Weg der antralen Gastrinfreisetzung zu einer HCl-Sekretion im Drüsenteil des Magens führt (OLBE, 1963). Da das von uns verwandte Tetragastrin nach TRACY and GREGORY (1964) alle physiologischen Eigenschaften von Gastrin I besitzt, gelten für die Bethanechol-stimulierten Versuchsreihen bei oraler und i.p. Vorbehandlung mit Brocresine die bei der Tetragastrin stimulierten Reihe aufgeführten Möglichkeiten. Anders verhält es sich jedoch bei der i.v. Gabe von Brocresine. Ist die Hemmung der Tetragastrin-stimulierten HCl-Sekretion nach i.v. Gabe von Brocresine auf eine Hemmung der HDC-Aktivität zurückzuführen, so ist nicht einzusehen, warum bei durch Bethanechol im Magenantrum freigesetztem Gastrin keine Hemmung zu beobachten ist.

Hinzu kommt noch, daß nach Untersuchungen von STUBRIN et al. (1965) cholinerge Reize den Histamingehalt der Magenmukosa der Ratte in ähnlicher Konzentration senken wie Gastrin und Reserpin.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Wirkung von Brocresine auf die durch das Tetragastrin, Histamin und Bethanechol stimulierte HCl-Sekretion bei der Ratte unterschiedlich ist. Die pharmakologische Wirksamkeit von Brocresine in der Dosis von 100 mg/kg ist vor allen Dingen durch die bedeutende Steigerung der HCl-Sekretion bei Histamin-Stimulation offensichtlich. Daß Brocresine jedoch auch an der Magenmukosa wirksam war, kann nur aus einer Gruppe unserer Versuche geschlossen werden: Hemmung der durch Tetragastrin-stimulierten HCl-Sekretion um 22 % nach i.v. Gabe von Brocresine. Gestützt werden unsere Ergebnisse durch die Befunde von MAUDSLEY and KOBAYASHI (1969), daß neben der HDC- auch die DAO-Aktivität durch Brocresine in vivo gehemmt wird. Unklar bleibt die Unwirksamkeit der Substanz auf die Bethanechol-stimulierte HCl-Sekretion; sie läßt Zweifel darüber aufkommen, daß Histamin der entscheidende Chemostimulator der HCl-Sekretion bei der Ratte sein muß.

Zusammenfassung

An Ratten wurde die Wirkung verschiedener Applikationsarten (p.o., i.p., i.v.) des Histidindecarboxylase-Hemmstoffs Brocresine (NSD-1055, 4-Brom-3-Hydroxybenzyloxyamin) auf die durch Tetragastrin, Histamin und Bethanechol stimulierte HCl-Sekretion untersucht.
Nur durch i.v.-Gabe von Brocresine wurde die durch Tetragastrin stimulierte HCl-Sekretion geringfügig vermindert. Die durch Histamin stimulierte HCl-Sekretion wurde durch i.p. und i.v. Injektion von Brocresine deutlich gesteigert.

Auf die durch Bethanechol stimulierte HCl-Sekretion hatte Brocresine in keiner der Verabreichungsarten einen Einfluß.

Aus den Versuchen wird geschlossen, daß

1. entweder die Histidindecarboxylase durch Brocresine nicht wirksam gehemmt wird oder
2. wenn die Histidindecarboxylase doch gehemmt wird, dieser Vorgang die Magensekretion nicht im Sinne einer Hemmung beeinflußt, und
3. die verstärkte histamin-stimulierte HCl-Sekretion auf eine Hemmung der Diaminoxidase durch Brocresine zurückzuführen ist.

Literaturverzeichnis

1. AMURE, B.O. and M. GINSBURG: Inhibitors of histamine catabolism and the action of gastrin in the rat. Brit. J. Pharmacol. 23, 476-485 (1964).
2. AURES, D., L.-E.A. RODRIQUES, W.G. CLARK and S.S. LAWS: Studies on the inhibition of decarboxylases by pyridoxal-5-phosphate antagonists. Abstracts, Basel July 14-18 (1969).
3. CODE, Ch.F.: Histamine and gastric secretion: a later look, 1955-1965. Fed. Proc. 24, 1311-1321 (1965).
4. ELLENBOGEN, L., E. MARKLEY and R.J. TAYLOR, Lederle Laboratories: Inhibition of histidine decarboxylase by benzyl and aliphatic aminooxyamines, Biochem. Pharmacol. 18, 683-685 (1969).
5. FLETCHER, T.L., Cl.L. PITTS, M.T. EVERETT and Ch.A. GRIFFITH: Effect of 4-bromo-3-hydroxybenzyloxyamine (Brocresine) on gastric secretion in pouch dogs. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 132, 205-211 (1969).
6. HAKANSON, R., B. LILJA, Ch. OWMAN and S. THUNELL: Changes in gastric secretion induced by certain amines, precursors and related enzyme inhibitors. Eur. J. Pharmacol. 1, 425-433 (1967).
7. HAVERBACK, B.J., M.J. STUBRIN and B.J. DYCE: Relationship of histamine to gastrin and other secretagogues. Fed. Proc. 24, 1326-1330 (1965).
8. JOHNSON, H.L., M.A. BEAVEN, F. ERJAVEC and B.B. BRODIE: Selective labeling and release of nonmast-cell histamine. Life Sci. 5, 115-123 (1966).
9. JOHNSON, H.L.: Nonmast-cell histamine kinetics-II. Effect of histidine decarboxylase inhibitors on the rates of decline of tissue ^{3}H-histamine in the female rat. Biochem. Pharmacol. 18, 651-658 (1969).
10. JOHNSTON, M. and G. KAHLSON: Experiments on the inhibition of histamine formation in the rat. Brit. J. Pharmacol. 30, 274-282 (1967).

11. KAHLSON, G., E. ROSENGREN and R. THUNBERG: Observations on the inhibition of histamine formation. J. Physiol. (Lond.) 169, 467-486 (1963).
12. KAHLSON, G., E. ROSENGREN, D. SVAHN and R. THUNBERG: Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion. J. Physiol. (Lond.) 174, 400-416 (1964).
13. KIM, K.S. and P.A. SHORE: Mechanism of action of reserpine and insulin on gastric amines and gastric acid secretion, and the effect of monoamine oxydase inhibition. J. Pharmacol. exp. Ther. 141, 321-325 (1963)
14. KOBAYASHI, Y. and A.C. IVY: Histamine metabolizing activity of the stomach and intestine of the rat. Amer. J. Physiol. 196, 835-836 (1959).
15. LAI, K.S.: Studies on gastrin. Part I. A method of biological assay of gastrin. Gut, 5, 327-333 (1964).
16. LEINWEBER, Fr.-J.: Mechanism of histidine decarboxylase inhibition by NSD-1055 and related hydroxylamines. Mol. Pharmacol. 14, 337-348 (1968).
17. LEVINE, R.J.: Effect of histidine decarboxylase inhibition on gastric acid secretion in the rat. Fed. Proc. 24, 1331-1333 (1965).
18. LEVINE, R.J., T.L. SATO and A. SJOERDSMA: Inhibition of histamine synthesis in the rat by α-hydrazino analog of histidine and 4-bromo-3-hydroxy benzyloxyamine. Biochem. Pharmacol. 14, 139-149 (1965).
19. LORENZ, W. und K. PFLEGER: Stoffwechsel und physiologisch Funktion von Histamin im Magen. Klin. Wschr. 46, 57-71 (1968).
20. MAUDSLEY, D.V. and Y. KOBAYASHI: Inhibition of histidine decarboxylase and diamine oxydase by NSD-1055. Fed. Proc. 28, 353 (1969).
21. OLBE, L.: Significance of vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs. Gastroenterology 44, 463-468 (1963).
22. SCHAYER, R.W.: Biogenesis of histamine. J. biol. Chem. 199, 245-250 (1952).

23. SEWING, K.-Fr.: The effect of gastric secretagogues on gastric mucosal histamine and histidine decarboxylase activity in rats. Life Sci. 8, 783-789 (1969).

24. SHEPHERD, D.M. and D. MACKAY: The histidine decarboxylases. Prog. Med. Chem. 5, 199-250 (1967).

25. STUBRIN, M.I., B. DYCE, T. BREM, L.B. TECIMER and B.J. HAVERBACK: The effect of gastric secretagogues on gastric tissue histamine. Amer. J. dig. Dis. 10, 901-908 (1965).

26. THAYER, W.R. jr. and H.F. MARTIN: Histidine decarboxylase inhibition and gastric secretion. Amer. J. dig. Dis. 12, 1050-1061 (1967).

27. TRACY, H.J. and R.A. GREGORY: Physiological properties of a series of synthetic peptides structurally related to gastrin I. Nature (Lond.) 204, 935-938 (1964).

28. WINNE, D.: Zur Planung von Versuchen: Das Randomisieren. Arzneimittelforschung 18, 249-253 (1968).

Für die freundliche Hilfe, die mir im Pharmakologischen Institut zuteil wurde, möchte ich herzlich danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dozent Dr. K.-Fr. Sewing für die Überlassung des Themas, für wertvolle Hinweise und Anregungen.

Lebenslauf

Am 20. April 1943 wurde ich, Michael Becker, als zweites Kind des Rechtsanwaltes Joachim Becker und seiner Ehefrau Marianne Becker geb. Bossert in Stuttgart geboren. Am 1. Mai 1943 fiel mein Vater in Rußland.
In Stuttgart besuchte ich die Volksschule und wechselte dann in die Freie Waldorfschule über. Dort absolvierte ich 1962 das Abitur.

An der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen begann ich im Wintersemester desselben Jahres mein Studium der Medizin und machte 1964 das Vorphysikum.
Vom Wintersemester 1965/66 an mußte ich mein Studium wegen Krankheit bis zum Sommer 1967 unterbrechen. Nach völliger Wiederherstellung bestand ich im Oktober 1967 das Physikum
Meine Doktorarbeit begann ich 1968 im Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen, die ich im Sommer 1970 abschloß.

Das Medizinische Staatsexamen legte ich am 29. Januar 1971 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen ab.